

Nueva asociación medicamentosa (Trimetoprim y sulfametoxazol) en el tratamiento de las infecciones broncopulmonares

Doctores J. Martínez González-Río, M. Puyo Gil, A. Sastre Castillo, J. Pérez Guerrero, F. Marín Núñez y F. Lahoz Navarro

Es conocida la importancia que la infección bronquial tiene en la aparición o recrudescimiento de los síntomas en los diversos tipos de afecciones respiratorias. Particularmente, en lo que se refiere a las bronconeumopatías crónicas, la influencia parece aún más marcada, ya que en gran parte de las ocasiones la intensificación de todos sus síntomas coincide con la presencia de un germen patógeno en el cultivo de esputos, siendo la medicación antibacteriana factor fundamental entre el arsenal de medios terapéuticos que dichos enfermos requieren.

En estas circunstancias se comprende la importancia que el conocimiento de nuevos preparados farmacológicos que tiendan a este fin puede tener para todos los que habitualmente estamos en contacto con este tipo de enfermos.

Recientemente se empezaron a realizar experiencias con un nuevo fármaco llamado Trimetoprim, atendiendo a sus propiedades antibacterianas. Este producto es la 2,4 diamino-5 (3-4-5-trimetoxibencil) pirimidina. Sus propiedades terapéuticas radican en que actúan como falso substrato para el enzima que reduce los folatos a la forma activa, debido a la semejanza de su estructura química con la molécula de los folatos. Como ya es conocido, éstos son un escalón necesario para la síntesis de las bases purínicas y pirimidínicas, componentes esenciales de los ácidos nucleicos. Por ello,

la interferencia química de los folatos afecta a la reproducción celular, siendo por tanto, más alteradas las células con mayor índice de división.

Pero es que además el T.M.P. posee dos propiedades que le llevan, al menos en teoría, a poder ser considerado como un elemento digno de interés para su posible uso clínico ulterior:

a) Su afinidad 10.000 veces mayor por la zona activa del enzima bacteriano encargado de la síntesis del tetrahidrofolato que hacía su equivalente en otros elementos celulares.

b) Las bacterias sintetizan folatos mediante un proceso diferente al de las células, pues mientras éstas los asimilan activamente del medio circundante, las membranas celulares de prácticamente todas las bacterias patógenas son impermeables a la entrada de los folatos, los cuales son sintetizados en su interior por un proceso diferente que no existe en otras células, siendo por ello más vulnerables a la acción del T.M.P., que difunde en su interior inhibiendo dicha síntesis.

La teórica acción antibacteriana del T.M.P. fue corroborada en experiencias realizadas "in vitro" y posteriormente "in vivo", tanto en animales como en el hombre, encontrándose que una extensa gama de gérmenes patógenos eran sensibles a él.

Posteriormente se asoció el T. M. P. a diferentes sulfamidas, encontrándose que su acción se potencializaba, pasando la unión de ambos a ser bactericida, mientras que dichos fármacos, actuando por separado, tienen sólo un poder bacteriostático. Este sinergismo y potencialización de su acción es fácil de comprender atendiendo

do signos de intolerancia o toxicidad que merezcan ser destacados, pues en amplias experiencias realizadas con dosis diversas y durante largo tiempo sólo se apreciaron en contadas ocasiones algunas alteraciones bioquímicas y hematológicas de insuficiencia de folatos, pero éstas han sido mínimas, asintomáticas y probablemente

	sulfamidas
Pteridina+ácido p-aminobenzoico.	dihidropteroato.
Dihidropteroato+glutamato.	dihidrofolato.
Dihidrofolato.	tetrahidrofolato.
	T.M.P.

al siguiente esquema de biosíntesis celular, donde se aprecia el punto de acción de ambos productos:

De entre las sulfamidas existentes se eligió, por sus propiedades afines al T.M.P., el sulfametoxazol (S.M.Z.). La asociación de ambos fármacos en la proporción T.M.P./S.M.Z.=1/5 es la que hemos empleado para realizar este trabajo. Se ha escogido esta proporción porque en las experiencias previas realizadas en animales y en el hombre se comprobó que era la idónea por sus efectos terapéuticos y por su baja toxicidad. Esta se refiere casi exclusivamente a la que cabría esperar de un fármaco que, como el T.M.P. interfiriese el metabolismo de los folatos y por ello a su acción sobre el sistema hematopoyético, habiéndose observado en animales algunos casos muy aislados de hipoplasias medulares con dosis altas y prolongadas que respondían favorablemente a la administración de folinato cálcico.

Los efectos teratógenos fueron prácticamente nulos en animales para los niveles posológicos recomendados. Estos efectos no aumentan con la administración simultánea de sulfamidas.

En el hombre tampoco se han encontra-

do signos de significación, obteniéndose la normalización mediante la administración de folatos, pese a continuar la terapéutica con T.M.P.

Con respecto a la distribución tisular de este producto, se ha observado que su concentración en la mayoría de los órganos es superior a la hemática, y en particular son altos los niveles encontrados en riñón y en los pulmones, fenómeno del que no se conoce la explicación, pero que es una propiedad útil para nuestros fines. La vida media biológica del citado producto en el hombre es de unas dieciocho horas.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron para este trabajo 45 enfermeros elegidos al azar del Departamento de Alergia de la Fundación "Jiménez Díaz", con la única característica común entre ellos de tener un cultivo de esputos con gérmenes patógenos, aunque se añadieron seis casos con cultivo negativo por presentar una expectoración abundante de aspecto claramente purulento. Veintidós casos pertenecían a enfermos ingresados y 23 eran ambulatorios. La mayor parte de ellos eran enfermos respiratorios crónicos con

bronquitis o bronconeumopatía crónicas, existiendo una minoría de enfermos asmáticos con infecciones bacterianas asociadas, dos cánceres pulmonares y un absceso pulmonar.

De este grupo de enfermos, 34 tenían una sola bacteria patógena en el cultivo de esputo, cinco tenían dos y en los seis restantes no se cultivaba ninguna, como ya quedó dicho.

Con respecto a la bacteriología del esputo, los gérmenes cultivados, utilizando la técnica de Rawlins (lavado y digestión con pancreatina), eran, por orden de frecuencia, los siguientes:

+ -	0-5 c.c.
+	5-15 c.c.
++	15-40 c.c.
+++	40-80 c.c.
++++	80 o más c.c.

La purulencia del esputo se valoró con arreglo a las siguientes siglas:

M1 mucoide sin pus apreciable.

M2 predominante mucoide pero con indicios de pus.

P1 el pus forma menos de 1/3 del volumen.

P2 el pus forma de uno a dos tercios del volumen.

Haemophilus influenzae.

Staphylococcus pyogenes.

Klebsiella pneumoniae.

Paracolonobacterium.

Pseudomonas pyocyanea.

Proteus.

Escherichia coli.

Diplococcus pneumoniae.

11 casos (en un caso asociado a otro germen).

8 casos (en 4 casos asociados a otro germen).

7 casos.

6 casos (en 3 casos asociados a otro germen).

5 casos (en 2 casos asociados a otro germen).

4 casos (en 2 casos asociados a otro germen).

2 casos (en un caso asociado a otro germen).

1 caso.

La dosis utilizada fue la de dos comprimidos cada doce horas durante siete días, conteniendo cada comprimido 80 mg. de T.M.P. y 400 mg. de S.M.Z. Tres días después de concluir el tratamiento se realizaba un nuevo cultivo de esputos.

Los principales síntomas (temperatura, tos y disnea) han sido recogidos antes (A) y después (D) de realizar el tratamiento, valorándolos de + a + + + +, según su intensidad. También se tuvieron en cuenta las diferencias observadas en el grado o cantidad y en la purulencia del esputo tras recibir el fármaco. Para expresar el grado de expectoración se atendió a la cantidad de expectoración medida en veinticuatro horas, según el siguiente criterio:

P3 el pus forma más de 2/3 del volumen.

Los resultados los dividimos en dos partes:

a) Resultado clínico: Atendemos a la desaparición o atenuación de los síntomas clínicos y a las diferencias apreciadas en la cantidad y purulencia del esputo. Para su valoración hemos utilizado los criterios siguientes:

M.B. (muy bueno): Desaparición o disminución muy marcada de los síntomas.

B. (bueno): Marcada mejoría clínica.

R. (regular): Ligera mejoría clínica.

S.M. (sin modificación): Persistencia de la sintomatología.

b) Resultado bacteriológico: Nos fijamos en la negativización del esputo (-), en la persistencia del germen (Pers) o en la

Nº	Nombre	Bacteria patógena	Temperatura		Tos		Disnea		Espujo				Resultados		Observaciones	
			A	D	A	D	A	D	Grado		Purulencia		Clin.	Bact.		
									A	D	A	D				
1	J. L. V.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	+	++++	++++	++	+	P ₃	P ₁	B	-	4c/7D : 2c/2D+ Pantomic.	
2	A. G. G.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	+++	+	++	-	+++	++	P ₂	P ₁	R	Pers.	2c/9D	
3	I. S. O.	<i>Paracolib. aerogen.</i> <i>Pseudomonas pyocyan.</i>	+	+	+-	+-	+	+-	+	+-	P ₁	M ₂	B	-	2c/8D	
4	A. G. L.	-	-	-	-	++++	++	++++	+	++++	+++	P ₃	P ₁	MB	-	4c/4D - 2c/3D
5	P. M. C.	<i>Pseudomonas pyocyan.</i>	-	-	++	+-	++++	++	+-	+-	P ₂	M ₂	B	-	4c/4D - 2c/3D	
6	J. C.	<i>Haemoph. influenzae</i>	+	-	++	+	+	+	+	+	P ₁	M ₁	MB	-	4c/8D	
7	L. G. M.	<i>B. proteus</i>	-	-	+	-	+-	-	+	+	P ₂	P ₁	B	Pers.	4c/6D	
8	F. M. L.	-	-	-	+	+-	+++	+-	+	-	P ₂	M ₂	MB	-	4c/7D	
9	A. G. L.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	++	++	+	+	++++	++++	P ₂	M ₁	B	-	4c/7D	
10	J. O. V.	<i>Diplococcus pneumon.</i>	-	-	+-	+-	+-	-	+-	+-	M ₂	M ₂	B	-	4c/7D	
11	E. O.	-	+	-	+	-	++	-	+-	-	M ₂	M ₁	R	Kleb. pne.	4c/7D	
12	A. S. C.	<i>Paracolib. coliforme</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	2c/1D - 4c/4D	
13	J. M. S.	-	+-	-	+	+-	+-	-	++	+	P ₂	P ₁	B	-	4c/7D	
14	P. B. R.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	-	+	-	+-	+-	P ₁	M ₂	B	-	4c/8D	
15	C. S. S.	<i>Pseudomonas pyocyan.</i>	+-	-	++	+-	+++	+	-	-	P ₂	P ₁	R	Pers.	2c/7D	
16	D. C. F.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	-	+++	-	++	-	++++	+	P ₃	M ₂	MB	-	4c/7D	
17	J. I. D.	-	-	-	++	+-	+++	-	++	+	P ₃	M ₂	MB	-	4c/7D	
18	A. L. P.	<i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	++	+	++	+	+++	++	P ₂	P ₁	B	-	4c/5D Suspend. por pirosis	
19	A. R. B.	<i>Paracolib. coliforme</i>	+	-	++	-	++	-	+	-	P ₂	M ₂	MB	-	4c/7D	
20	V. C. V.	<i>Escherichia coli</i>	++	+-	+	+-	++	+	+-	-	P ₂	M ₁	B	-	4c/8D	
21	C. M. M.	<i>Haemoph. influenzae</i>	++	-	++	+-	+++	-	+	+-	P ₁	M ₂	B	-	4c/7D	
22	A. A. R.	-	-	-	++	+-	++	+	++++	++	P ₁	M ₂	B	-	4c/8D	

CRITERIOS Y SIGNOS EMPLEADOS

Resultado clínico

MB (muy bueno).- Desaparición o disminución muy marcada de los síntomas (fiebre, tos, disnea, opresión torácica, cantidad o grado y purulencia del espujo etc.).

B (Bueno) Marcada mejoría clínica.

R (Regular) Ligera mejoría clínica.

S.M. (Sin modificación) Persistencia de la sintomatología.

Resultado bacteriológico

(-) Negativo.

Persistencia de la bacteria.

Cambio de flora.

Grado o cantidad de esputos

+- 0-5 c.c.

+

++ 15-40 c.c.

+++ 40-80 c.c.

++++ 80 ó más c.c.

Purulencia del espujo

M₁ mucoside sin pus apreciable.

M₂ predominante mucoside pero con indicios de pus.

P₁ el pus forma menos de 1/3 del volumen.

P₂ el pus forma de uno a dos tercios del volumen.

P₃ el pus forma mas de 2/3 del volumen.

Nº	Nombre	Bacteria patógena	Temperatura		Tos		Disnea		Espujo				Resultados		Observaciones
			A	D	A	D	A	D	Grado		Purulencia		Clin.	Bact.	
									A	D	A	D			
23	V.T.R.	<i>Paracolonbact. aerogenoid.</i> <i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	+	+	+	+	++	+-	P ₂	M ₂	B	-	4c/7D
24	D.G.A.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	++	+	+	+++	+-		P ₂	M ₁	MB	-	4c/7D
25	F.S.A.G.	<i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	+-	-	+	++	+		P ₂	M ₂	B	-	4c/7D
26	F.Z.G.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	+	-	-	++	+		P ₁	M ₂	MB	-	4c/7D
27	P.A.O	<i>Pseudomonas pyocyan.</i> <i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	++	+	+	++	+		P ₁	M ₂	B	-	4c/7D
28	P.V.	<i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	+	+-	+	++	+-		M ₂	M ₁	MB	-	4c/7D
29	A.R.R.	<i>B.proteus</i>	-	-	-	-	-	++	+		M ₂	M ₂	B	-	4c/7D
30	F.A.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	+	-	+	+		P ₂	P ₁	S.M.	Pors.	4c/7D
31	F.T.A.	<i>Haemoph influenzae</i>	-	-	++	+	++	++	+-		M ₂	M ₁	S.M.	-	4c/7D + Bennett (20 sesiones)
32	O.G.M.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i>	+	-	+	+	+	+	-		P ₁	M ₁	MB	-	4c/7D
33	B.C.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	+	+	+	+		M ₂	M ₁	R	-	4c/7D
34	F.J.B.	<i>Paracolonbact. aerogen.</i> <i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	+	+		M ₂	M ₂	S.M.	Kleib.pne.	4c/7D
35	J.A.R.V.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i>	-	-	-	-	-	++	+-		P ₁	M ₂	B	Kleib.pne.	4c/7D
36	C.F.A.	<i>Haemoph. influenzae</i>	+	+	+++	++	++	+	++	++	P ₂	P ₁	R	B.proteus E.a.c.+	4c/7D Algunos molestias abdom.
37	J.M.	<i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	+++	++	+++	++	+++	+	P ₃	M ₂	B	Ps. proc.	4c/7D
38	L.M.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	-	+++	-	++	-	+	-	P ₂	M ₂	MB	-	4c/7D
39	M.M.	<i>Haemoph. influenzae</i>	+-	-	+++	+	+++	++	++	+-	P ₁	M ₁	MB	-	4c/7D
40	F.U.H.	<i>B. proteus</i>	+-	-	+++	++	+++	++	+++	++	P ₂	M ₂	R	Pres.	4c/7D
41	D.V.M.	<i>Paracolonbact. aerogen.</i>	-	-	+	+	++	+	+-	-	M ₂	M ₁	B	-	4c/7D
42	J.A.R.	<i>Staphylococcus Pyogenes</i> <i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	+	-	-	+-	+-		P ₁	M ₁	MB	-	4c/7D
43	L.O.G.	<i>B. proteus</i>	-	-	+	+	++	+	+++	+++	P ₁	M ₂	S.M.	-	4c/7D
44	A.P.G.	<i>B. proteus</i>	?	-	+++	++	+++	+	++	+-	P ₂	M ₁	B	Ps. proc.	4c/7D
45	C.P.B.	<i>Haemoph. influenzae</i>	-	-	+++	+	+++	+	+++	+-	P ₃	M ₂	MB	-	4c/7D

CRITERIOS Y SIGNOS EMPLEADOS

Resultado clínico

MB (muy bueno).- Desaparición o disminución muy marcada de los síntomas (fiebre, tos, disnea, opresión torácica, cantidad o grado y purulencia del espujo etc).

B (Bueno) Marcada mejoría clínica.

R (Regular) Ligera mejoría clínica.

S.M. (Sin modificación) Persistencia de la sintomatología.

Resultado bacteriológico

(-) Negativo.

Persistencia de la bacteria.

Cambio de flora.

Grado o cantidad de espujos

+- 0-5 c.c.

+

++ 15-40 c.c.

+++ 40-80 c.c.

++++ 80 ó más c.c.

Purulencia del espujo

M₁ mucosidad sin pus apreciable.

M₂ predominante mucosidad pero con indicios de pus.

P₁ el pus forma menos de 1/3 del volumen.

P₂ el pus forma de uno a dos tercios del volumen.

P₃ el pus forma mas de 2/3 del volumen.

aparición de uno nuevo cuyo nombre indicamos.

RESULTADOS

En los cuadros I y II recogemos el total de nuestra casuística. En el I incluimos todos los casos de enfermos ingresados y en el II los de enfermos ambulatorios. En ambos esquemas se indican las modificaciones clínicas y bacteriológicas que se obtuvieron tras la administración del fármaco y que separadamente analizaremos a continuación.

Los resultados clínicos se muestran en el cuadro III, en el cual vemos que se han obtenido un 77,7 por 100 de resultados buenos y muy buenos, correspondiendo el 31,1 por 100 a los muy buenos o excelentes. El 13,3 por 100 de los casos tuvo mejoría discreta pero apreciable, y tan sólo el 8,8 por 100 seguían sin modificación al concluir el tratamiento.

Los resultados bacteriológicos se muestran en el cuadro IV, donde se puede observar que se negativizó el esputo en el 74,36 por 100 de todos los casos estudiados y que en un 12,82 por 100 del total había asimismo desaparecido la bacteria patógena previamente cultivada, aunque existía entonces un nuevo germen infectante en el esputo. Solamente en un 12,82 por 100 persistía la misma bacteria patógena que se cultivaba antes del tratamiento.

Los resultados obtenidos por nosotros son superponibles, aunque ligeramente inferiores a los que se consiguió Hughes en The London Hospital usando la misma dosis del preparado en el tratamiento de bronquitis crónicas agudizadas. El obtiene éxito clínico (entendiendo por tal la mejoría sintomática mayor o menor y la reversión del tipo de esputo de purulento a mucoso) en el 93,3 por 100 de los casos, o sea, que sólo el 6,7 por 100 de su casuística queda sin modificación, mientras nosotros obtuvimos un 8,8 por 100 del total, como ya quedó dicho, y por tanto el 91,2 por 100 de mejorías en mayor o menor grado. Respecto al resultado bacteriológico, Hughes alcanza un 83,3 por 100 de negativizaciones y nosotros el 74,4 por 100. Los resultados son, pues, bastante semejantes,

como al principio decíamos, aunque algo superiores los de Hughes.

En cambio, si comparamos estos resultados con los que obteníamos hace unos años con un derivado tetraciclínico, la tetraciclina L-metililisina, y con una metódica similar, vemos que los obtenidos ahora son claramente superiores, ya que sólo se negativizaron el 48,0 por 100 de los casos tratados con el derivado tetraciclínico, frente al 74,36 por 100 obtenido con el nuevo preparado. Otra diferencia que hemos podido observar a favor de la asociación T.M.P. y S.M.Z. reside en que todas las bacterias patógenas tratadas (las más habituales de la infección bronquial) responden al nuevo fármaco en porcentajes que se mueven entre el 75 y el 86 por 100, a excepción del *Proteus*, que de cinco casos tratados sólo se negativizaron dos (40 por 100). Con el preparado tetraciclínico el mayor porcentaje de negativizaciones para un sólo germen fue el del 62 por 100 en el caso del *Haemophilus influenzae*, estando los demás por debajo de esta cifra y no lográndose negativizaciones en los esputos infectados por *Staphylococcus pyogenes* y *Proteus*. Son todos estos datos significativos de los beneficios que se obtienen con el uso del nuevo preparado.

Uno de los efectos no buscados, pero beneficiosos también, que encontramos con la utilización de esta asociación farmacológica fue la fluidificación observada en los esputos una vez iniciado el tratamiento, que empezaba a ser llamativa a partir del tercero o cuarto día del mismo, atenuando la tos ineficaz de estos enfermos. Asimismo se producía una disminución importante de la cantidad de expectoración diaria en la mayoría de los casos, si bien esto puede ser un efecto secundario a la desaparición de la bacteria patógena.

Los efectos secundarios han sido mínimos y prácticamente despreciables. Conviene destacar, no obstante, que apareció pirosis discreta en seis casos, cinco ambulatorios y un ingresado, suspendiéndose éste en los tres restantes (uno de ellos ulceroso gástrico antiguo), por lo cual no se incluyen entre los resultados totales de este trabajo a pesar de que se negativizó el esputo en

RESULTADOS CLINICOS

Sala: 22 casos

Policl.: 23 "

Total: 45 "

	Casos			Porcentajes (en %)		
	Sala	Policl.	Total	Sala	Policl.	Total
<i>Muy buenos</i>	6	8	14	27.2	34.7	31.1
<i>Buenos</i>	13	8	21	59.9	34.7	46.6
<i>Regulares</i>	3	3	6	12.9	13.0	13.3
<i>Sin modificac.</i>	0	4	4	—	17.3	8.8

Cuadro III

Cuadro IV

BACTERIOLOGIA

Nº de casos totales

Negativos _____ 13 sala + 16 policlínica = 29 _____ 74.36 %

Persisten _____ 3 " + 2 " = 5 _____ 12.82 %

Cambio de flora = _____ 5 " = 5 _____ 12.82 %

	Nº casos	Negativizados	%	Persistencia	Cambio de Flora
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	9	81.8	—	① <i>Staphylococcus Pyogenes</i> ② <i>Pseudomonas pyocyaneae</i>
<i>Staphylococcus Pyog.</i>	8	6	75.0	1	① <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6	86.3	1	—
<i>Paracolibacterium</i>	6	5	83.3	—	① <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus</i>	5	2	40.0	2	① <i>Pseudomonas Pyocianae</i>
<i>Pseudomonas pyocyaneae</i>	4	3	75.0	1	—
<i>Escherichia Coli</i>	2	1	—	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Dyplococcus pneumoniae</i>	1	1	—	—	—

alguno de ellos con sólo dos o tres días de tratamiento y mejoraron desde el punto de vista clínico. Aparecieron náuseas y vómitos en un caso, al segundo día de tratamiento, desapareciendo espontáneamente y pudiendo continuarlo. Se observó estreñimiento en un caso y en otro aparecieron crisis asmáticas en dudosa dependencia con el fármaco, suspendiéndose éste por precaución.

CONCLUSION

Por los resultados clínicos y bacteriológicos obtenidos y por el débil índice de intolerancia observado con el empleo de la asociación del Trimetoprim y el Sulfametoxazol, de efecto bactericida, hemos de considerar a este producto de una gran utilidad en el tratamiento de los enfermos respiratorios crónicos y asmáticos, en todos los casos de infección bronquial.
